

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

16

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 37/04, C07K 15/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/09303 (43) 国際公開日 1992年6月11日(11.06.1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/J P91/01675 (22) 国際出願日 1991年11月29日(29. 11. 91) (30) 優先権データ 特願平2/339949 1990年11月30日(30. 11. 90) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION)(JP/J P) 〒541 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 井上昌弘(INOUE, Masahiro)(JP/J P) 伊藤浩和(ITO, Hirokazu)(JP/J P) 富岡新二(TOMIOKA, Shinji)(JP/J P) 古田幸一(FURUTA, Koichi)(JP/J P) 〒569 大阪府高槻市大塚町4丁目12番1号 株式会社ミドリ十字 淀川工場内 Osaka, (JP) 飯下貞夫(YABUSHITA, Sadao)(JP/J P) 碓谷孝栄(IKARIYA, Koei)(JP/J P) 〒541 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号 株式会社ミドリ十字内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目8番1号 虎の門三井ビル14階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : ALBUMIN PREPARATION AND PRESERVATION THEREOF (54) 発明の名称 アルブミン製剤およびその保存方法 (57) Abstract A highly safe albumin preparation which can be preserved while preventing the release of aluminum from the container thereby keep the aluminum content very low, by preserving an aqueous albumin solution in a soft glass container dealkalized by treating with, for example, sulfur dioxide gas or an ammonium sulfate solution instead of the conventional hard glass container which releases aluminum which has been believed to cause various diseases such as dialysis dementia, bone diseases, hypochromic anemia or Alzheimer's disease.</p>		

(57) 要約

硬質ガラス保存容器に収容した従来のアルブミン製剤は、透析性痴呆、骨疾患、低色素性貧血、アルツハイマー症等の各種疾患の原因と考えられているアルミニウムが、保存容器から溶出してその濃度が増加するということが分かった。本発明は、硬質ガラス保存容器に代えて、亜硫酸ガス処理、硫安溶液処理等の脱アルカリ処理を施した軟質ガラス容器中にアルブミン水溶液を保存すれば、アルミニウムの容器からの溶出を防止してアルミニウム含量を非常に低い濃度に維持し、しかも長期間保存できる極めて安全性の高いアルブミン製剤が製造できることを見出したものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU*	ソヴィエト連邦
CI	コート・ジボアール	LJ	リヒテンシュタイン	TD	チャード
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トogo
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

*SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

明 細 書

アルブミン製剤およびその保存方法

5 技 術 分 野

本発明はアルブミン製剤およびその保存方法に関する。より詳細には、血漿由来アルブミンの液状製剤およびその保存方法に関し、保存中における当該製剤中のアルミニウム（成分）含量の増加の抑制に関する。

10

背 景 技 術

血清アルブミンは血漿中に最も多く含まれている蛋白質で、血液中で浸透圧の維持、栄養物質や代謝物質と結合してその運搬などの機能を果たしている。上記血清アルブミンを含有する製剤は、アルブミンの喪失およびアルブミン合成低下による低

15

アルブミン血症、出血性ショックなどの治療に用いられている。アルブミン製剤は原料である血漿から複数の精製工程を経て調製されるが、本発明者らはアルブミン製剤中の不純物を詳細に研究したところ、アルブミン製剤のアルミニウム含量がかなり高いことが確認された。

20

ところで、最近、アルミニウムと各種疾患との関係が注目されており、例えば、腎透析や長期点滴患者に頻発する激しい痛みを伴った骨の病気は、使用される溶液中に含まれるアルミニウムによるものであるといわれている。

25

また、慢性腎不全の透析患者の場合、血清でのアルミニウム

の蓄積が透析性痴呆、骨疾患、低色素性貧血の原因であると考えられている。

さらに、脳中のアルミニウムとアルツハイマー症（老人性痴呆症）の関連性が注目されている。

5 このため、欧米各国では医薬品製剤中のアルミニウム含量を規制する動きにある。

一方、注射剤用の保存容器の素材としては硬質ガラス（ホウケイ酸ガラス、USPによるガラスの分類ではクラスⅠ）と、表面を脱アルカリ処理した軟質ガラス（ソーダ石灰ガラス、USPによるガラス分類ではクラスⅡ）とが知られている。軟質ガラスは硬質ガラスに比べて融点が低く、成形が容易でしかも安価であるが、両者は耐薬品性、等の物性で異なり、収容する薬剤により使い分けられている。硬質ガラス容器は酸性、中性、アルカリ性のいずれの薬液にも使用可能であり、また軟質ガラス容器は酸性、中性及び安定性が確認されているアルカリ性の薬液に使用可能である。

10
15

従来、アルブミンの液状製剤の保存容器としては、耐薬品性の良好な硬質ガラス容器が用いられている。

20 発明の開示

本発明者らは、アルブミン製剤中のアルミニウム含量を減らすべく、鋭意検討を行った結果、アルブミン製剤の製造工程においてアルミニウムが混入するために、最終製剤中のアルミニウム含量がかなり高いことが確認された。そこで、まず、アルブミン含有水溶液を陰イオン交換体で処理することによりアル

25

ミニウム含量を低減できることを見出した。

しかし、このような精製法を用いてアルミニウム含量を低減させたアルブミン液状製剤を従来の硬質ガラス容器中で保存すると、アルミニウム含量が経時的に増加することが新たに確認された。

本発明はかかる問題を解消するために創案されたもので、本発明の目的はアルブミン製剤の保存中におけるアルミニウム含量の増加を抑制したアルブミン製剤およびその保存方法を提供することにある。

本発明者らは、アルブミン製剤の保存方法について、さらに検討を加えた結果、保存容器として表面を脱アルカリ処理した軟質ガラス容器を用いることにより、アルブミン製剤中のアルミニウム含量を低いまま抑えられることを見出した。本発明は上記の知見に基づいてなされたもので、本発明は、血漿由来のアルブミン含有水溶液を、脱アルカリ処理した軟質ガラス容器中で保存するものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

1. アルブミン含有水溶液

本発明で用いられるアルブミン含有水溶液は、医薬として使用できるものであれば特に限定されないが、本発明の目的である製剤中のアルミニウム含量の低減を図るために、血漿由来の（血清）アルブミン含有水溶液を陰イオン交換体で処理することにより混在するアルミニウムを除去し、更に、必要に応じて、陽イオン交換体処理をして精製したものが好適に使用される。

以下、かかる精製法について詳述する。

(1) 出発原料

本発明の方法の出発原料であるアルブミンの由来には特に制限がなく、具体的には哺乳動物、例えば、ヒト、ウシ、ウサギ等に由来するものが挙げられ、特にヒト由来のものが使用される。アルブミンを調製するための出発原料としては、例えば、
5 コーン氏の冷アルコール分画によって得られた第V画分等が例示される。

(2) 陰イオン交換体処理

陰イオン交換体処理は、上記のアルブミンを適当な精製水に溶解したアルブミン含有水溶液を陰イオン交換体と接触させる
10 ことにより行われる。

上記の工程において、アルブミン含有水溶液中のアルブミン含量としては、通常、0.1～30% (W/V、特に明示のない限り以下同様) 程度、好ましくは約1～10%に調整される。

また、使用される陰イオン交換体としては陰イオン交換基
15 (例えば、第四アルキルアンモニウム塩基、ジエチルアミノエチル基等) を有する不溶性担体であればいずれも使用することができ、より具体的には、この分野で慣用の陰イオン交換体、例えば、DEAE-セファロース®、Q-セファロース® (いずれもファルマシア社製)、DEAE-トヨパール®、QAE-
20 トヨパール® (いずれも東ソー社製)、A200セルロファイン® (生化学工業社製)、陰イオン交換樹脂等が例示され、アルミニウム除去効率の点からしてQ-セファロース、QAE-トヨパール等の強陰イオン交換体を用いるのが好ましい。

25 上記の陰イオン交換体を用いる処理は、アルブミン含有水溶

液を陰イオン交換体と接触させることにより行われ、陰イオン交換体の使用量はアルブミン含有水溶液中のアルミニウム含量、夾雑蛋白質含量、陰イオン交換体の交換能等により適宜調整されるが、アルブミン 1 g 当り、陰イオン交換体 2 ~ 5 ml、通常 3 ml 程度使用される。本処理工程はカラム法、バッチ法のいずれの方法にて行ってもよいが、アルミニウムの除去効率の面からカラム法にて行うのが好ましい。

カラム法にて行う場合、前記のアルブミン含有水溶液を pH 3 ~ 6 程度、好ましくは pH 4.5 ~ 5.5、塩濃度としては 0.001 ~ 0.2 M の塩化ナトリウム程度、好ましくは 0.001 ~ 0.05 M に調整し、緩衝液〔例えば、0.02 M 酢酸ナトリウム (pH 5.1)〕で平衡化した陰イオン交換体カラムを通過させ、次いで同緩衝液で展開して非吸着分を回収することにより行われる。上記の操作はアルブミンの変性を抑制するため、低温（通常、10℃以下）にて行うのが好ましい。

また、バッチ法にて行う場合、上記条件に調整したアルブミン含有水溶液に、陰イオン交換体を添加して接触させ、10℃以下にて、30分~2時間程度混和した後、遠心分離等の手段により陰イオン交換体と分離し、上清を回収することにより行われる。

(3) 陽イオン交換体処理

上記の陰イオン交換体処理により精製されたアルブミン含有水溶液の製剤化に際しては、必要に応じて、pH調整、濃度調整等がされた後、陽イオン交換体処理に付してさらに精製し、夾雑蛋白質を除去することが好ましい。使用される陽イオン交換

体としては陽イオン交換基（例えば、スルホ基、カルボキシ基等）を有する不溶性担体であればいずれも使用することができ、より具体的には、この分野で慣用の陽イオン交換体、例えば、
5 SP-セファデックス®（ファルマシア社製）、SP-トヨパール®、TSK gel SP-5PW®（いずれも東ソー社製）、陽イオン交換樹脂等が例示され、夾雑蛋白質除去効率の点からしてSP-セファロース、SP-トヨパール等の強陽イオン交換体を用いるのが好ましい。

上記の陽イオン交換体を用いる処理は、前記陰イオン交換体
10 処理により精製されたアルブミン含有水溶液を陽イオン交換体と接触させることにより行われる。陽イオン交換体の使用量はアルブミン含有水溶液中の夾雑蛋白質含量、陽イオン交換体の交換能等により適宜調整されるが、アルブミン1g当り、陽イオン交換体2～5ml、通常2ml程度使用される。本処理工程は
15 カラム法、バッチ法のいずれの方法にて行ってもよいが、夾雑蛋白質の除去効率の面からカラム法にて行うのが好ましい。

カラム法にて行う場合、前記のアルブミン含有水溶液をpH4～8程度、好ましくはpH4.5～6.0、より好ましくはpH5.5、塩濃度としては0.001～0.2Mの塩化ナトリウム程度、好ま
20 しくは0.001～0.05Mに調整し、緩衝液〔例えば、0.02M酢酸ナトリウム（pH5.5）〕で平衡化した陽イオン交換体カラムを通過させ、次いで同緩衝液で展開して非吸着分を回収することにより行われる。上記の操作はアルブミンの変性を抑制するため、低温（通常、10℃以下）にて行うのが好ましい。

25 また、バッチ法にて行う場合、上記条件に調整したアルブミ

ン含有水溶液に、陽イオン交換体を添加して接触させ、 10°C 以下にて、30分～2時間程度混和した後、遠心分離等の手段により陽イオン交換体と分離し、上清を回収することにより行われる。

5 2. 保存容器への充填

上記の陰イオン交換体処理及び陽イオン交換体処理によりアルミニウム含量及び夾雑蛋白質含量が低減されたアルブミン含有水溶液は適当な濃度に調整し、例えば、保存容器に充填するなど所望の製剤形態に製剤化された後、加熱処理されてアルブ

10

ミン製剤が得られる。
ここで使用される保存容器は脱アルカリ処理した軟質ガラス容器であれば特に限定されない。軟質ガラスの組成としては、例えば、 SiO_2 65～75%、 Al_2O_3 0.5～4%、 Na_2O 10～20%、 K_2O 1～2%、 CaO 5～15%、 Fe_2O_3 2%以下、 MgO 0.5～4%等が例示される（例えば、「化学大辞典、共立出版(株)発行」など参照）。

15

脱アルカリ処理としては亜硫酸ガス処理、硫安溶液処理等が例示される。

20

上記の加熱処理はアルブミン製剤中に混入するおそれのあるウイルスを不活化するもので、アルブミン濃度5～30%程度、通常5又は20～25%程度に調整した水溶液として行われ、加熱温度としては、夾雑ウイルスを不活化するに十分な温度及び時間行えばよく、例えば、 $50\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 60°C で、5～20時間、好ましくは約10時間行われる。なお、

25

上記の加熱処理に際しては、必要に応じて、アルブミンの安定

化剤、例えば、N-アセチルトリプトファンナトリウム、カプリル酸ナトリウム等を単独で又は混合して添加してもよい。これらアルブミンの安定化剤は、製剤中に含有されるアルブミン 1 g 当り 20 ~ 60 mg、好ましくは 40 mg 程度使用される。

- 5 かくして得られたアルブミン製剤は、アルミニウム含量が 200 ppb（原子吸光法による、以下同様）程度以下に低く抑えられ、通常は、より好ましい状態である 100 ppb 程度以下とすることができる。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明をより詳細に説明するために、実施例及び実験例を挙げるが、本発明はこれらの実施例によってなんら限定されるものではない。

実施例 1

15 (1) アルブミン含有水溶液の調製

コーン氏の冷アルコール分画によって得られた第 V 画分ペー
スト (500 g) を冷無菌蒸留水 2.0 l に溶解し、酢酸を用い
て pH を 4.6 に調整した後、約 1 時間攪拌した。次いで、約 -2
℃ にて濾過 (フィルター: 0.45 μ m) し、さらに冷無菌蒸留
20 水 2.0 l を加え、1 N 水酸化ナトリウムで pH 5.1 に調整し、ア
ルブミン含有水溶液を得た。

(2) 陰イオン交換体処理

- 25 QAE-トヨパール (580 ml) をカラム (直径 5 cm \times 長さ
18 cm) に充填し、0.5 M 塩化ナトリウムで十分に洗浄した後、
0.02 M 酢酸ナトリウム (pH 5.1) で平衡化し、陰イオン交換

体カラムを調製した。このカラムに上記(1)のアルブミン含有水溶液を通し、さらに冷 0.02 M 酢酸ナトリウム (pH5.1, 2 l) で洗浄した。通過液と洗浄液とを合わせ、0.8 M 炭酸水素ナトリウムにて pH を 5.5 に調整した。

(3) 陽イオン交換体処理

S P - トヨパール (400 ml) をカラムに充填し、0.5 M 塩化ナトリウムで十分に洗浄した後、0.02 M 酢酸ナトリウム (pH5.5) で平衡化し、陽イオン交換体カラムを調製した。このカラムに上記(2)で得られたアルブミン含有水溶液を通し、さらに 0.02 M 酢酸ナトリウム (pH5.5, 1.2 l) で洗浄した。通過液と洗浄液とを合わせた後、ペリコンにて透析・濃縮し、 $A_{280} = 149$ (アルブミン濃度: 28%) となるように調製した。

(4) 容器充填及び加熱処理

上記(3)で得られたアルブミン含有水溶液に該水溶液 10 ml 当たり 1.2 ml の安定化剤溶液 (100 ml 中、N-アセチルトリプトファン 5.55 g 及びカプリル酸ナトリウム 3.89 g 含有) を添加し、1 N 水酸化ナトリウムにて pH を 6.85 に調整した後、除菌濾過した。次いで、アルブミン濃度が 25% となるように調整した後、所定量を亜硫酸ガスで処理した軟質ガラス容器 (50 ml 容) に分注し、60 °C にて 10 時間加熱処理してアルブミン製剤を得た。

得られたアルブミン製剤中のアルミニウム含量を原子吸光法により測定したところ、70 ppb であった。

実験例

保存容器として硬質ガラス容器を用いた場合と本発明の軟質
ガラス容器を用いた場合について、アルブミン製剤中のアルミ
ニウム含量の保存中における変動を比較した。軟質ガラス容器
は亜硫酸ガスで表面処理を施している。各保存容器のガラスの
成分組成を第1表に示した。

アルブミン製剤の調製は、実施例1の(1)～(3)に準じて精製し
たアルブミン含有水溶液を、上記の硬質ガラス容器及び軟質ガ
ラス容器に夫々分注し、実施例1の(4)に準じて加熱処理するこ
とにより行った。得られた各アルブミン製剤を、40℃で3カ
月間保存した後、各々の製剤中のアルミニウム含量を原子吸光
法で測定した。その結果を第2表に示す。

第 1 表

成 分	硬質ガラス (%)	軟質ガラス (%)
SiO ₂	70.0	72.6
B ₂ O ₃	9.7	0.1
Al ₂ O ₃	5.8	1.9
Na ₂ O	7.8	12.6
K ₂ O	1.8	1.0
CaO	0.7	11.0
Fe ₂ O ₃	0.05	0.04
MgO	0.1	0.2
SO ₃	0.08	0.23
ZnO	1.4	0
BzO	2.6	0

第 2 表

保存容器の種類	アルミニウム含量 (ppb)	
	分 注 前	保 存 後
硬質ガラス容器	5 0 未 満	1 2 0
軟質ガラス容器 (本発明方法)	5 0 未 満	5 0 未 満

上記第 2 表から明らかなように、保存容器として硬質ガラス容器を用いた場合には、保存中にアルミニウム含量の増加が認められるのに対し、保存容器として脱アルカリ処理した軟質ガラス容器を用いる本発明方法によれば、保存中のアルミニウム含量の増加を抑制できることが認められた。

産 業 上 の 利 用 可 能 性

本発明のアルブミン製剤の保存方法においては、脱アルカリ処理がされた軟質ガラスからなる保存容器が用いられており、本発明の方法によれば、アルブミン製剤の有効期間（30℃以下、2年間）の間、アルブミン製剤中のアルミニウム含量の増加を抑制することができ、安全性の高い製剤を提供できる。特に、アルブミン含有水溶液として、陰イオン交換体処理によりアルミニウム含量を低減させた精製アルブミン含有水溶液を用いれば、アルブミン製剤中のアルミニウム含量は200ppb程度以下にすることができ、しかも保存中におけるアルミニウム含量の増加が著しく抑制されるので、アルブミン製剤中のアルミニウム含量を低く維持することができ、極めて安全性の高い製剤を提供できる。

請 求 の 範 囲

1. 血漿由来のアルブミン含有水溶液を、脱アルカリ処理した軟質ガラス容器中に充填してなるアルブミン製剤。
- 5 2. 血漿由来のアルブミン含有水溶液を、脱アルカリ処理した軟質ガラス容器中で保存することを特徴とするアルブミン製剤の保存方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP91/01675

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁴ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl ⁵ A61K37/04, C07K15/06											
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%; border: none; vertical-align: top;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; vertical-align: top;">IPC</td> <td style="border: none;">A61K37/04, C07K15/06, C03C23/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K37/04, C07K15/06, C03C23/00					
Classification System	Classification Symbols										
IPC	A61K37/04, C07K15/06, C03C23/00										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: x-small;">Category ⁶</th> <th style="width: 60%; font-size: x-small;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; font-size: x-small;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 61-236635 (Toyo Glass K.K.), October 21, 1986 (21. 10. 86), Claim, lines 10 to 17, lower left column, page 1</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1, 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 59-152245 (Nippon Tai-Sanbin Kogyo K.K.), August 30, 1984 (30. 08. 84), Line 17, lower left column, page 1 to line 1, upper left column, page 2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1, 2</td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	JP, A, 61-236635 (Toyo Glass K.K.), October 21, 1986 (21. 10. 86), Claim, lines 10 to 17, lower left column, page 1	1, 2	X	JP, A, 59-152245 (Nippon Tai-Sanbin Kogyo K.K.), August 30, 1984 (30. 08. 84), Line 17, lower left column, page 1 to line 1, upper left column, page 2	1, 2
Category ⁶	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
X	JP, A, 61-236635 (Toyo Glass K.K.), October 21, 1986 (21. 10. 86), Claim, lines 10 to 17, lower left column, page 1	1, 2									
X	JP, A, 59-152245 (Nippon Tai-Sanbin Kogyo K.K.), August 30, 1984 (30. 08. 84), Line 17, lower left column, page 1 to line 1, upper left column, page 2	1, 2									
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> Date of the Actual Completion of the International Search February 24, 1992 (24. 02. 92) </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> Date of Mailing of this International Search Report March 10, 1992 (10. 03. 92) </td> </tr> <tr> <td style="border: none; vertical-align: top;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="border: none; vertical-align: top;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search February 24, 1992 (24. 02. 92)	Date of Mailing of this International Search Report March 10, 1992 (10. 03. 92)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search February 24, 1992 (24. 02. 92)	Date of Mailing of this International Search Report March 10, 1992 (10. 03. 92)										
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer										

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91 / 01675

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ⁴ A61K37/04.C07K15/06		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A61K37/04.C07K15/06.C03C23/00	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-236635 (東洋ガラス株式会社), 21. 10月. 1986 (21. 10. 86), 特許請求の範囲の項, 第1頁左下欄第10-17行	1, 2
X	JP, A, 59-152245 (日本耐酸塩工業株式会社), 30. 8月. 1984 (30. 08. 84), 第1頁左下欄第17行-第2頁左上欄第1行	1, 2
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
24. 02. 92	10.03.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 8 3 1 7
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	小 柳 正 之